

# MRSA: Sekundäre Linezolidresistenz bei einem Patienten mit Beatmungspneumonie

Linezolidresistenz ist bei *Staphylococcus (S.) aureus* / Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) auch sieben Jahre nach der Einführung des Medikaments aus der Substanzgruppe der Oxazolidinone weltweit noch selten. Unter den diesbezüglich im Jahr 2007 an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Staphylokokken aus Deutschland eingesandten 2.527 MRSA vom Menschen gab es nur ein Isolat mit **Linezolidresistenz** (*spa*-Sequenztyp t032, **MRSA der klonalen Linie ST22**, Barnim-Epidemiestamm). Das Isolat mit Resistenzen gegen Erythromycin, Clindamycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin wurde bei einem Patienten eines Berliner Krankenhauses mit nosokomialer Wundinfektion isoliert, der über drei Wochen lang mit Linezolid behandelt worden war. Im folgenden Beitrag wird das Auftreten von Linezolidresistenz bei MRSA der klonalen Linie ST239 beschrieben, der durch einen sehr breiten Resistenzphänotyp auffällt.

Ein 66-jähriger Patient wurde in einem Krankenhaus in Niedersachsen auf Grund einer Beatmungspneumonie stationär behandelt. Eine erste mikrobiologische Diagnostik ergab die Isolierung eines **Linezolid-empfindlichen MRSA**. Daraufhin erfolgte eine Behandlung des Patienten mit Linezolid über 14 Tage, die zu einer deutlichen klinischen Besserung des Patienten führte. Eine später erneut durchgeführte mikrobiologische Kontrolldiagnostik erbrachte den Nachweis eines **Linezolid-resistenten MRSA** im Trachealsekret.

Linezolid wirkt vorrangig auf Gram-positive Bakterien durch Bindung an das Peptidyltransferase-Zentrum der großen Untereinheit des Bakterienribosoms [1]. Eine **Linezolidresistenz** kann bei Staphylokokken auf zwei unterschiedlichen Mechanismen beruhen:

– Zum einen auf **Basenaustauschmutationen** (hauptsächlich G2576T) in der

DNA, die die V-Schleife der 23S rRNA-kodiert [2,3]. Von den fünf im Genom von *S. aureus* vorhandenen r-RNA-Operons müssen mindestens zwei von dieser Mutation betroffen sein, um zur phänotypischen Resistenz zu führen.

– Des Weiteren führt auch eine **Methylierung von Adenin** in der Position A2503 zur Linezolidresistenz [4]. Die dafür verantwortliche Methylase wird durch das Gen *cfr* kodiert, das in ein Transposon eingebettet in Plasmide integriert ist. Diese übertragbare *cfr*-kodierte Linezolidresistenz wurde zuerst bei Staphylokokken von Tieren nachgewiesen [5]. Es gibt inzwischen auch einen Nachweis bei einem klinischen MRSA-Isolat aus Kolumbien [6].

Die Eigenschaften des von dem Patienten aus Niedersachsen isolierten MRSA waren wie folgt: *spa*-Sequenztyp t030, SCCmec-Element des Typs IIIa; beides ist charakteristisch für MRSA der klonalen Linie ST239. Resistenzen bestanden gegen Oxacillin (*mecA*), Fosfomycin (*fosB*), Gentamicin (*aph2''-aac6'*), Erythromycin und Clindamycin (*ermA* + *ermC*), Tetrazyklin (*tetM*) sowie Mupirocin (*ile-2*). Die diesem Resistenzphänotyp zugrunde liegenden Resistenzgene (in Klammern) sind übertragbar! Weitere Resistenzen bestanden gegen Rifampicin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin und offenbar auch gegen Linezolid. Die Resistenz gegenüber Linezolid beruhte auf Basenaustauschmutationen. Die PCR für *cfr* war negativ. Das Isolat war empfindlich gegen Vancomycin, Teicoplanin, Fusidinsäure-Natrium, Daptomycin, grenzwertig empfindlich gegen Tigazyklin (MHK 0,5 mg/l) und intermediär empfindlich gegen Cotrimoxazol. Daptomycin und Tigazyklin waren im Jahr 2006 in Deutschland neu zugelassen worden.

Dies ist der zweite Fall des Auftretens von **Sekundärresistenz** (nach Behandlung) gegen Linezolid bei **MRSA der klonalen Linie ST239** in Deutschland. Der erste Fall betraf im Jahr 2004 eine Pa-

tientin eines Hamburger Krankenhauses. Das Isolat unterschied sich von dem jetzt in Niedersachsen aufgetretenen Isolat durch den Resistenzphänotyp (Resistenz gegen Fusidinsäure-Natrium, Empfindlichkeit gegen Fosfomycin).

MRSA ST239 sind in Mitteleuropa selten. Unter den Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken des Jahres 2007 waren MRSA *spa* Sequenztyp t030 nur dreimal vertreten (zweimal in Schleswig-Holstein und einmal in Berlin). Diese Isolate zeigten einen sehr breiten Resistenzphänotyp, der Fosfomycin und Rifampicin mit einschloss. Sie waren jedoch empfindlich gegen Linezolid.

MRSA der klonalen Linie ST239 war in Europa früher häufig in der ehemaligen UdSSR, in Tschechien, Ungarn sowie in Österreich in der Region Wien. Darüber hinaus ist auch eine weltweite Verbreitung dokumentiert (z. B. *Brazilian clone*). Da SCCmec-Elemente des Typs III nahezu ausschließlich mit ST398 assoziiert sind, ist eine konvergente Evolution an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten sehr unwahrscheinlich. Weit verbreitet sind sie nach Kenntnis des NRZ für Staphylokokken gegenwärtig noch in der Schwarzmeerregion (Georgien, Türkei). Es ist zu vermuten, dass von dort ein Einschleppen nach Deutschland erfolgen kann. Für den Patienten des oben geschilderten Falles konnte ein solcher Infektionsweg allerdings nicht bestätigt werden.

Linezolid ist ein wichtiges Alternativpräparat für die Behandlung von MRSA-Infektionen. Das Verhindern einer weiteren Ausbreitung derart breit resistenter Stämme mit zusätzlich erworbener Linezolidresistenz ist dringend geboten durch empfohlene Maßnahmen wie Kontaktisolation im Einzelzimmer und eine Sanierung des Patienten (s. [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene > Informationen zu ausgewählten Erregern > MRSA).

Im Fall einer Mupirocinresistenz können Salbenzubereitungen mit Fusidinsäure-Natrium oder Neomycin/Bacitracin Alternativen sein. Die hier beschriebene Entwicklung einer sekundären Linezolidresistenz ist ein erneuter Hinweis darauf, im Falle einer Linezolidbehandlung den Therapieverlauf durch mehrere Materialentnahmen und Empfindlichkeitsprüfungen zu begleiten, um rechtzeitig das Auftreten von Resistenz zu erkennen.

## Literatur

1. Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ, and KR Marotti: The oxazolidinone eperzolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2127–2131.
2. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Venkataraman L, De-Girolami PC, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, Gold HS: Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. *J Infect Dis* 2004; 190: 311–317.
3. Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, Shinabarger DL, Millichap J, Peterson LR, and Noskin GA: Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2154–2156.
4. Kehrenberg C, Schwarz S, Jacobsen L, Hansen LH, Vester B: A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Mol Microbiol* 2005; 57: 1064–1073.
5. Kehrenberg C, Schwarz S, Jacobsen L, Hansen LH, Vester B: Distribution of florfenicol resistance genes *fexA* and *cfr* among chloramphenicol-resistant *Staphylococcus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1156–1163.
6. Toh S-M, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, Mankin AS: Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol* 2007; 64: 1506–1514.

Ein Beitrag von Prof. Dr. Wolfgang Witte, Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode. Prof. Dr. Witte steht als Ansprechpartner zur Verfügung (E-Mail: WitteW@rki.de).

## Quelle:

**Epidemiologisches Bulletin Nr. 9, 2008**  
**Robert Koch-Institut**

## Hinweise auf Information, Beratung und Unterstützung zu MRSA

### RKI-Ratgeber

Der in der Reihe „RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte“ erschienene Ratgeber „Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA“ enthält weitere Informationen. Er wird im Internet angeboten unter:

[www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz

> RKI-Ratgeber/Merkblätter

> Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA

bzw. unter

[www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionskrankheiten A–Z

> Staphylokokken.

### Situationsbericht aus dem NRZ

Robert Koch-Institut: Zur MRSA-Situation in Deutschland 2005 und 2006. Situationsbericht aus dem NRZ für Staphylokokken, siehe Epidemiologisches Bulletin 2007; 6: 41–46

### Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken

Leistungen: Typisierung und Charakterisierung eingesandter Stämme von *Staphylococcus aureus* mittels spezieller Methoden und Beratung von Ärzten zu Fragen der Diagnostik, der pathogenetischen Relevanz eingesandter Stämme sowie zu den Ergebnissen der Resistenzbestimmung.

### Kontakt

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode  
Burgstr. 37, 38855 Wernigerode  
Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Witte  
E-Mail: WitteW@rki.de